

Rasterelektronenmikroskopische und
lichtmikroskopische Untersuchungen
der Pankreasgangepithelien
nach Pankreatikographie

von

HANS WACHHAUSEN

aus Greifswald

1979

Aus dem Pathologischen Institut
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. Volker Becker)

RASTERELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UND
LICHTMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN
DER PANKREASGANGEPITHELIIEN NACH
PANKREATIKOGRAPHIE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
dem
Fachbereich Medizin
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Hans Wachhausen
aus Greifswald

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. V. Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 01.02.1979

In Dankbarkeit meiner Tante Hanna Reuter gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>Einleitung</u>	1
<u>Material und Methode</u>	
Methode der Pankreasgangdarstellung	3
Morphologische Untersuchungsmethodik	4
<u>Ergebnisse</u>	
I. Normales Gangepithel des Ductus pancreaticus (Katze Nr. 12 u. 13)	7
II. Gangepithel des Ductus pancreaticus nach mehrfacher Papillen-Kanülierung ohne Pankreatikographie (Katze Nr. 3)	11
III. Gangepithel des Ductus pancreaticus major unmittelbar nach Pankreatikographie mit Conray 60 (Katzen Nr. 5, 8 und 9)	14
IV. Gangepithel des Ductus pancreaticus major nach Pankreatikographie mit Conray 60 und anschließender intravenöser Sekretin-Injektion (Katze Nr. 10)	20
V. Gangepithel des Ductus pancreaticus 24 Stunden nach Pankreatikographie mit Conray 60 (Katzen Nr. 1, 2, 4, 6 und 7)	23
VI. Gangepithel des Ductus pancreaticus unmittelbar nach Pankreatikographie mit Urografin (Katze Nr. 14)	26
VII. Gangepithel des Ductus pancreaticus 36 Stunden nach Pankreatikographie mit Urografin (Katze Nr. 15)	30

	Seite
VIII. Gangepithel des Ductus pancreaticus nach Pankreatikographie mit Ricinus- öl-Conray-Gemisch (Katze Nr. 11)	33
IX. Zusammenfassung der Ergebnisse	
1. Pankreasgangepithelschädigung unmittelbar nach Pankreatiko- graphie	37
2. Pankreasgangepithel 24 bzw. 36 Stunden nach Pankreatikographie	38
<u>Diskussion</u>	42
<u>Zusammenfassung</u>	48
<u>Literaturverzeichnis</u>	49

E i n l e i t u n g

Die endoskopische retrograde Pankreatikographie (ERP) ist heute ein "fester Bestandteil der modernen Medizin" geworden (DEMLING 1974) und hat eine hohe diagnostische Aussagekraft (STOLTE et al. 1978). Diese Untersuchungsmethode der Bauchspeicheldrüse wurde erstmals von Mc CUNE et al. (1968) und OI (1969) angegeben und in den Jahren 1970 - 1973 in die gastroenterologische Diagnostik entzündlicher und tumoröser Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse eingeführt (OI et al. 1970; DEMLING u. CLASSEN 1970; TAGAKI et al. 1970; CLASSEN u. DEMLING 1972; COTTON 1972; OGOSHI et al. 1973).

Da bei dieser Methode der Bauchspeichel in die kleinsten Speichelgänge zurückgedrängt wird und in das Interstitium übertreten und so ein Speichelödem auftreten kann, ist es nicht verwunderlich, daß durch die Füllung des Pankreasgangbaumes eine akute Pankreatitis ausgelöst werden kann. So wurden pankreatogene Komplikationen in 1,1 - 9,7 % beobachtet (BLACKWOOD et al. 1973; LIQUORI et al. 1974; BILBAO 1975; NEBEL et al. 1975; ZIMMON et al. 1975; BEHLOLAVEK et al. 1976). Je stärker die Füllung des Gangsystems, um so stärker auch das Speichelödem, unabhängig von der Art des Füllungsmediums (KOCH

u. PESCH 1973)). Wegen dieser Gefahr dürfen bei der Pankreasgangdarstellung nur der Ductus Wirsungianus und die Seitenäste 1. Ordnung dargestellt werden, eine sogenannte Parenchymographie ist kontraindiziert (RUPPIN et al. 1974).

Trotz Einhaltung dieser Vorsichtsmaßnahmen werden auch heute noch vereinzelt akute Pankreatitiden durch die ERP ausgelöst (AMMANN et al. 1973; STADELMANN et al. 1973; MIEDERER et al. 1974; RUPPIN et al. 1974). Als möglicher auslösender Mechanismus muß neben einer Verschleppung von Bakterien in das Pankreasgangsystem auch eine Schädigung des Gangepithels durch das Kontrastmittel angenommen werden. Bisher liegen über derartige mögliche Schäden keine pathologisch-anatomischen Untersuchungen vor. Deshalb war das Ziel dieser Arbeit, die Auswirkungen des in den Ductus Wirsungianus injizierten Röntgenkontrastmittels auf das Epithel des Ductus Wirsungianus rasterelektronenmikroskopisch und lichtmikroskopisch zu untersuchen.

M a t e r i a l u n d M e t h o d e

Die Auswirkungen verschiedener Röntgenkontrastmittel auf die epitheliale Auskleidung des Ductus pancreaticus major wurden im Tierexperiment an 15 Katzen untersucht.

Methode der Pankreasgangdarstellung:

Nembutal^R-Narkose, Laparotomie, Duodenotomie, Kanülierung der Papilla duodeni, Kontrastmittelinjektion unter Bildwandlerkontrolle. Zur Gangdarstellung wurde in 10 Fällen Meglumin-iotalamat mit 282 mg Jod/ml (Conray^R 60, Fa. Byk Gulden) benutzt, in 2 Fällen wurde eine 60%ige Lösung aus Natriumsalz und Megluminsalz der Amidotrizoesäure (Urografin^R der Fa. Schering) und bei einer Katze wurde eine 1,5%ige Lösung aus polyäthylenisiertem Ricinusöl und Conray^R 60 injiziert. Bei 2 Tieren wurde nur eine Laparotomie und Duodenotomie als Kontrollversuch durchgeführt. Ein Teil der Tiere wurde unmittelbar nach der Gangdarstellung und nach Abfluß des Kontrastmittels aus dem Pankreasgangbaum getötet (s. Tab. 1). Bei einer Katze wurde nach Gangdarstellung Sekretin (1 C.U./kg KG) intravenös injiziert, um das Kontrastmittel möglichst schnell aus dem Gangbaum auszuwaschen. Bei einer Katze gelang die Gangdarstellung trotz mehrfacher Kanülierungsversuche der Papille nicht. 6 Katzen wurden nach 24 Stunden, eine Katze nach 36 Stunden untersucht. Die Versuchszeiten und die Art des Kontrastmittels sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Morphologische Untersuchungsmethodik:

Einbinden einer Kanüle in den präpapillären Ductus wirsungianus, Perfusionsfixation des Pankreasganges mit 2,5%iger Glutaraldehyd-Lösung in Millonig-Puffer (pH 7,3) nach Absetzen des Pankreasschwanzes unter physiologischem Ganginnendruck von 10 - 15 cm Wassersäule (BECKER 1957; VONDRASEK et al. 1975). Fixation der Bauchspeicheldrüse in 10%igem Formalin, Längspräparation des Ductus Wirsungianus, Entnahme von Gangabschnitten an der Caput-Corpus- und der Corpus-Cauda-Grenze für die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung, Entwässerung in aufsteigender Acetonreihe, Trocknung mit der Critical-point-Methode über CO₂ (ANDERSON 1951), Beschichtung der Gangoberfläche mit Gold (Sputter-Gerät P - S 1 der Fa. Polaron), Untersuchung mit dem Rasterelektronenmikroskop SMS - 1 der Fa. Jeol.

Histologische Untersuchung von Drüsen-Querschnitten aus dem distalen und proximalen Processus uncinatus, der Caput-Corpus-Grenze und der Corpus-Cauda-Grenze (Färbungen: Haematoxylin-Eosin, Elastica-van-Gieson, Masson-Goldner und PAS-Alcianblau).

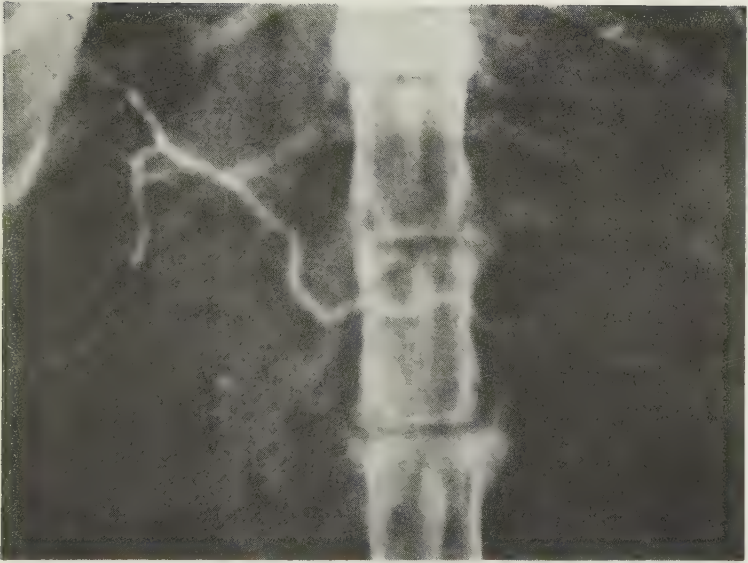


Abb. 1: Pankreatikographie bei der Katze:
Der relativ große und weitleumige Ductus
pancreaticus major ist bis in den Schwanz-
bereich dargestellt, links im Bild der
lange Ductus inferior.

Tabelle 1:

1. Kontroll-Tiere	Katze Nr. 12 und 13
2. Nur Papillen-Kanülierung ohne Pankreatikographie Tötung nach 24 Stunden	Katze Nr. 3
3. Pankreatikographie mit Conray 60 Tötung nach Versuchsende	Katze Nr. 5, 8 und 9
4. Pankreatikographie mit Conray 60 und anschließen- der Sekretin-Injektion (1 C.U./kg KG) Tötung nach Versuchsende	Katze Nr. 10
5. Pankreatikographie mit Conray 60 Tötung nach 24 Stunden	Katze Nr. 1, 2, 4, 6, 7
6. Pankreatikographie mit Urografin Tötung nach Versuchsende	Katze Nr. 14
7. Pankreatikographie mit Urografin Tötung nach 36 Stunden	Katze Nr. 15
8. Pankreatikographie mit 1,5%igem Gemisch aus poly- äthylenisiertem Ricinusöl + Conray 60 Tötung nach Versuchsende	Katze Nr. 11

E r g e b n i s s e

I. Normales Gangepithel des Ductus pancreaticus (Katze Nr. 12 und 13)

Bei den Versuchstieren fand sich histologisch eine regelrechte, aus kubischen bis zylindrischen Epithelien bestehende einschichtige Epitheltapete des Ductus Wirsungianus ohne Defekte.

Rasterelektronenmikroskopisch war die Gangoberfläche an vielen Stellen mit einem feinen Schleimfilm überzogen (s. Abb. 2), immer wieder waren regelrechte Seitenastmündungen und die Ausführungsgänge der tubulären Gangdrüsen nachweisbar, die vereinzelt von einem Schleimpfropf verschlossen waren. Auf den Gangepithelien war ein homogener Mikrovilli-Rasen nachweisbar (s. Abb. 3). Die Oberflächenform der Epithelien war meist hexagonal, die apikale Zellmembran flach und von einer erhöhten, mikrovillibesetzten Abschlußleiste umschlossen (s. Abb. 4).



Abb. 2: Oberfläche des normalen Ductus Wirsungianus
mit ausgeprägter Schleimauskleidung
(Katze Nr. 13, Vergr.: 600fach)



Abb. 3: Normale Oberfläche der Epitheltapete des
Ductus Wirsungianus mit dichtem Mikrovilli-
Rasen
(Katze Nr. 13, Vergr. 3000fach)



Abb. 6: Normale Oberfläche des *Dictyostelium discoideum* mit dichtem Mikrovilli-Besatz und herdförmig betontem Glykokalix-Überzug und einzelnen erhöhten Abschußleisten
(Katze Nr. 13, Vergr. 16000fach)

II. Gängepithel des Ductus pancreaticus nach mehr-
facher Papillen-Kanülierung ohne Pankreatiko-
graphie (Katze Nr. 3)

Trotz multipler Kanülierungsversuche gelang die Pankreasgangdarstellung bei Katze Nr. 3 nicht. Das Tier wurde 24 Stunden nach Versuchsende getötet, die Papille war erheblich geschwollen und wies multiple Einblutungen auf.

Histologisch fanden sich weder in der epithelialen Auskleidung noch im Parenchym der Bauchspeicheldrüse pathologische Veränderungen.

Rasterelektronenmikroskopisch war die Oberfläche des Ductus pancreaticus major leicht gewellt, die hexagonale Zellform war kaum noch erkennbar. Neben geschwellenen, von Mikrovilli dicht besetzten Zellen waren insbesondere in Nachbarschaft der Mündung von Seitenästen ballonartige Auftreibungen der apikalen Cytoplasmamembran nachweisbar (s. Abb. 5). Die Form dieser Vorwölbungen variierte von leichten mikrovilliarmen Erhebungen bis hin zu breitbasig aufsitzenden polypösen mikrovillifreien Blasen. Diese ballonartigen Auftreibungen waren zum Teil geplatzt, so daß kraterförmige Zelldefekte erkennbar waren (s. Abb. 6).



Abb. 5: Oberfläche des Ductus Wirsungianus nach mehrfachen frustrierten Kanthierungsversuchen der Papille ohne Pankreatikographie, Fötung nach 24 Stunden: bläsige Auftreibungen der Gang-epithelien in Nachbarschaft einer Seitenastmündung
(Katze Nr. 3, Vergr. 10000fach)



Abb. 6: Oberfläche des Ductus Wirsungianus nach mehrfachen frustanen Kanülierungsversuchen ohne Pankreatikographie, Tötung nach 24 Stunden: Mehrere polypöse Auftreibungen der Pankreasgangepithelien mit einzelnen kraterförmigen Defekten der apikalen Zellmembran (Katze Nr. 3, Vergr. 3000fach)

III. Gangepithel des Ductus pancreaticus major unmittelbar nach Pankreatikographie mit Conray 60
(Katzen Nr. 5, 8 und 9)

Bei allen drei Versuchstieren waren schon lichtmikroskopisch herdförmig unterschiedlich ausgeprägte Schäden der epithelialen Auskleidung des Ductus Wirsungianus nachweisbar. Es fanden sich blasige Vorwölbungen der apikalen Cytoplasmamembran (s. Abb. 7), Einzelzelldefekte und sogar vereinzelte Erosionen mit herdförmigen Aufsplitterungen der Basalmembran bzw. der Lamina propria (s. Abb. 8). Im Parenchym der Katze Nr. 5 war kein pathologischer Befund nachweisbar, in der Katze Nr. 8 fand sich ein mittelgradiges und bei Katze Nr. 9 ein hochgradiges Speichelödem.

Auch rasterelektronenmikroskopisch fanden sich in allen untersuchten Gangabschnitten der drei Versuchstiere unterschiedlich ausgeprägte Schädigungen der Pankreasgangepithelien. Die normale hexagonale Zellform war vielfach nicht mehr erkennbar. Der Mikrovilli-Rasen war in Abhängigkeit vom Grad der ödematösen Schwellung der einzelnen Zellen rarefiziert (s. Abb. 9). Herdförmig fanden sich blasige Protrusionen der apikalen Zellmembran (s. Abb. 10 und 11). An mehreren Stellen waren geschrumpfte Epithelien mit oberflächlich eingerissener Cytoplasmamembran (s. Abb. 12) und herdförmige erosive Defekte nachweisbar.

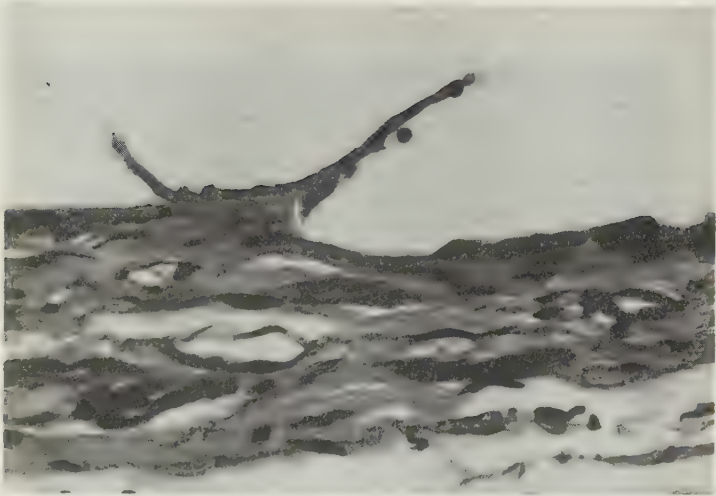


Abb. 7: Epitheltapete des Ductus Wirsungianus unmittelbar nach Pankreatikographie mit multiplen blasigen Vorwölbungen der apikalen Cytoplasmamembran (Katze Nr. 8, HE, Vergr. 800fach)

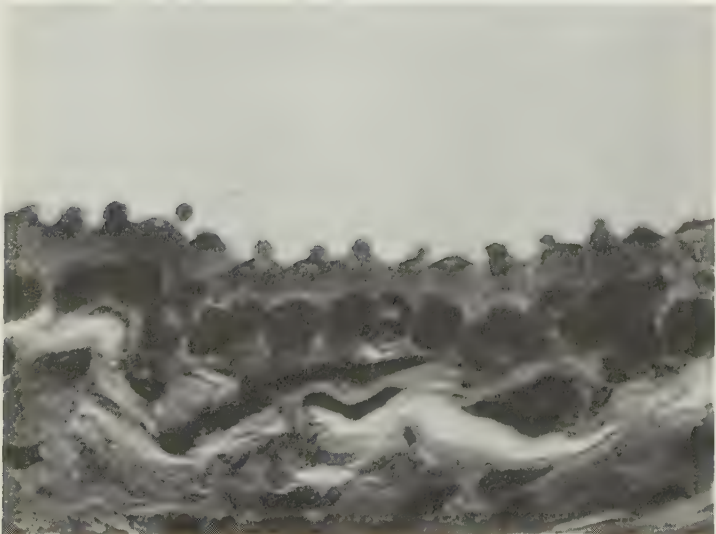


Abb. 8: Erosiver Defekt mit Aufsplitterung der Basalmembran bzw. Lamina propria in der Epitheltapete des Ductus Wirsungianus unmittelbar nach Pankreatikographie (Katze Nr. 9, HE, Vergr. 160fach)



Abb. 9: Rarefizierung des Mikrovilli-Besatzes einzelner Gangepithelien des Ductus Wirsungianus nach Pankreatikographie neben schollenartigen Schleimauflagerungen (Katze Nr. 8, Vergr. 10000fach)



Abb. 10: Multiple blasige polypöse Vorwölbungen der apikalen Cytoplasmamembran der Pankreasgang-epithelien unmittelbar nach Pankreatikographie (Katze Nr. 8, Vergr. 3000fach)



Abb. 11: Auf den blasigen Protrusionen der apikalen Cytoplasmamembran der Pankreasgangepithelien sind keine Mikrovilli mehr nachweisbar (Katze Nr. 8, Vergr. 10000fach, siehe auch Abb. 10)



Abb. 12: Herdförmige oberflächliche Epitheldefekte
im Ductus Wirsungianus unmittelbar nach
Pankreatikographie
(Katze Nr. 9, Vergr. 1000fach)

IV. Gangepithel des Ductus pancreaticus major nach
Pankreatikographie mit Conray 60 und anschlies-
sender intravenöser Sekretin-Injektion
(Katze Nr. 10)

Bei dieser Katze (Nr. 10) wurde nicht nur der Ductus pancreaticus und seine Seitenäste dargestellt, sondern auch das Parenchym angefärbt ("Parenchymographie"). Schon 1 Minute und 33 Sekunden nach der intravenösen Sekretin-Injektion war jedoch das Kontrastmittel aus der Bauchspeicheldrüse völlig ausgewaschen. Histologisch waren keine pathologischen Veränderungen der Gangepithelien nachweisbar, im Drüsenparenchym fand sich jedoch ein ausgeprägtes Speichelödem. Rasterelektronenmikroskopisch fanden sich weder blasige Vorwölbungen der Wirsungiocyten noch Epitheldefekte oder gar Erosionen. Im Vergleich zum Kontrolltier war der Mikrovilli-Rasen jedoch leicht abgeflacht und reduziert (s. Abb. 13). Im Bereich der Mündung der Seitenäste sah man immer wieder fadenförmige und tropfige Schleimauflagerungen (s. Abb. 14).



Abb. 13: Oberfläche des Ductus Wirsungianus unmittelbar nach Pankreatikographie mit "Parenchymographie" und anschließender Sekretin-Injektion: nur geringgradig abgeflachte und rarefizierte Mikrovilli, keine Epitheldefekte.
(Katze Nr. 10, Vergr. 3000fach)



Abb. 14: Oberfläche des Ductus Wirsungianus nach
Pankreatikographie mit "Parenchymographie"
und anschließender Sekretin-Injektion:
Faden- und tropfenförmige Schleimauf-
lagerungen im Randgebiet der Mündung einer
tubulären Gangdrüse
(Katze Nr. 10, Vergr. 3000fach)

V. Gangepithel des Ductus pancreaticus 24 Stunden
nach Pankreatikographie mit Conray 60
(Katzen Nr. 1, 2, 4, 6 und 7)

24 Stunden nach Versuchsende war die Oberflächenstruktur der Gangepithelien bei den einzelnen Tieren sehr unterschiedlich. Bei den Katzen Nr. 1 und 2 gelang die Pankreatikographie auf Anhieb, das Gallenwegsystem wurde nicht mit Kontrastmittel gefüllt. Bei Katze Nr. 7 gelang die Pankreasgangdarstellung erst nach mehreren Kanülierungsversuchen und auch bei den Katzen Nr. 4 und 6 waren multiple Kanülierungen der Papilla duodeni bis zum Gelingen der Pankreasgangdarstellung nötig. Bei Katze Nr. 6 war es auch zu einer Parenchymographie gekommen.

Histologisch war bei Katze Nr. 1 und 2 keine Alteration der Pankreasgangepithelien nachweisbar. Auch raster-elektronenmikroskopisch war die Oberfläche der Epithel-tapete bei beiden Versuchstieren intakt. In beiden Gängen fand sich ein teilweise zusammenhängender hauch-dünner Schleimfilm (s. Abb. 15 und 16), der die regel-recht strukturierten, mit einem dichten Mikrovilli-Rasen besetzten Epithelien bedeckte.

Bei den Katzen Nr. 4, 6 und 7 war die Epitheltapete des Ductus Wirsungianus histologisch intakt. Ein leichtes Speichelödem fand sich bei den Tieren Nr. 4 und 6. Rasterelektronenmikroskopisch waren zwar keine größeren zusammenhängenden Epitheldefekte nachweisbar, es fand sich jedoch immer wieder eine leichte Schwellung der Epithelien mit deutlich reduziertem Mikrovilli-Besatz (s. Abb. 17 und 18). Daneben lagen multiple



Abb. 15: Oberfläche des Ductus wirsungianus 24 Stunden nach Pankreatikographie:
Ein hauchdünner Schleimfilm bedeckt den größten Teil der intakten Epitheltapete
(Katze Nr. 2, Vergr. 300fach)

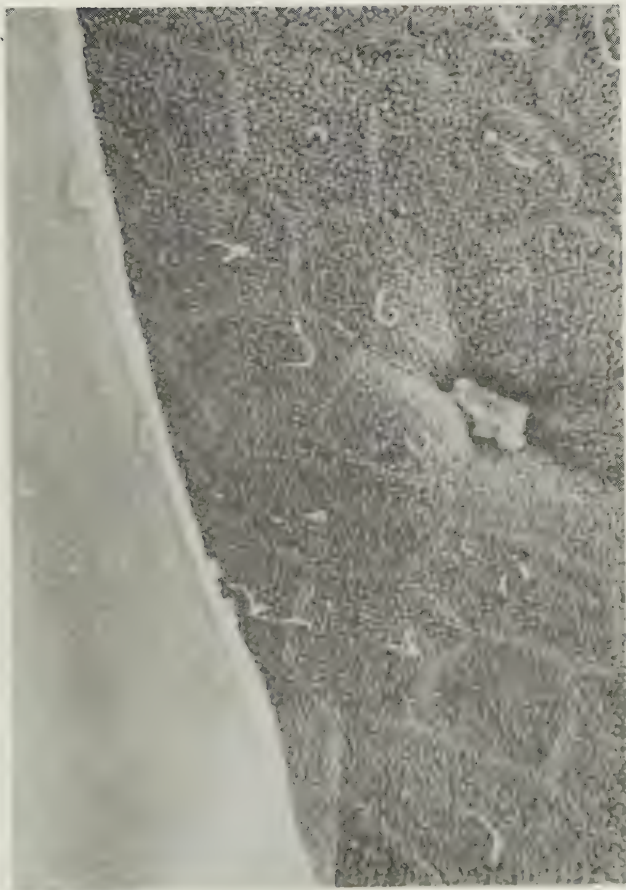


Abb. 16: Oberfläche des Ductus Wirsungianus 24 Stunden nach Pankreatikographie mit Conray 60: Neben dem Schleimfilm regelrechte Epitheloberfläche mit dichtem Mikrovilli-Besatz, Schleimpfropf in der Mündung einer tubulären Gangdrüse (Katze Nr. 2, Vergr. 3000fach)

kraterförmige Aufbrüche der apikalen Cytoplasmamembran, in deren Tiefe amorphe Strukturen des Cytoplasma sichtbar waren (s. Abb. 17 und 18).

Vl. Gangepithel des Ductus pancreaticus unmittelbar
nach Pankreatikographie mit Urografin
(Katze Nr. 14)

Unmittelbar nach Pankreatikographie mit Urografin fand sich histologisch ein hochgradiges Speichelödem der Bauchspeicheldrüse. In der Epitheltapete des Ductus Wirsungianus waren jedoch Einzelzelldefekte nachweisbar.

Rasterelektronenmikroskopisch waren neben normalen Oberflächenstrukturen herdförmig immer wieder Areale mit Verlust der Mikrovilli zu beobachten. In unmittelbarer Nachbarschaft dieser Gangabschnitte fanden sich regelmäßig Einzelzellnekrosen, die in der Tiefe mit Zelltrümmern ausgefüllt waren (s. Abb. 19).



Abb. 17: Oberfläche des *Paraburmannia* 74 Stunden
nach Pankreatikographie mit Conray 60:
Neben einer Zelle mit einer großen Cilie ist
die Oberfläche der meisten wirsungiocten
leicht geschwollen und vereinzelt krater-
förmig aufgebrochen
(Katze Nr. 6, Vergr. 6500fach)

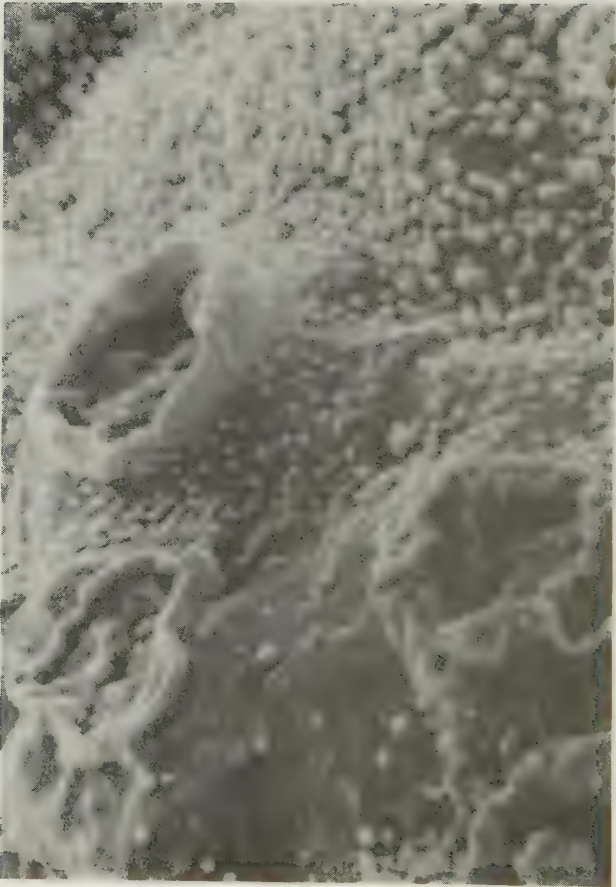


Abb. 18: Oberfläche des Ductus wirsungianus 24 Stunden nach Pankreatikographie mit Conray 60: Kraterförmige oberflächliche Zelldefekte im Bereich mehrerer geschwollener Epithelien (Katze Nr. 4, Vergr. 10000fach)



Abb. 19: Oberfläche des Ductus Wirsungianus unmittelbar nach Pankreatikographie mit Urografin: Kraterförmiger Defekt als Folge einer Einzelzellnekrose, ausgefüllt mit Zelltrümmern (Katze Nr. 14, Vergr. 10000fach)

VII. Gangepithel des Ductus pancreaticus 36 Stunden
nach Pankreatikographie mit Urografin
(Katze Nr. 15)

Histologisch war bei diesem Versuchstier im Bauchspeicheldrüsenparenchym ein herdförmiges geringgradiges Speichelödem nachweisbar. Die epitheliale Auskleidung des Ductus Wirsungianus bestand aus unterschiedlich hohen, teilweise zylindrischen, aber auch kubischen und noch stärker abgeflachten Zellen.

Rasterelektronenmikroskopisch waren keine Zelldefekte nachweisbar, der Mikrovilli-Besatz war homogen und dicht. Die Oberflächenstruktur war jedoch deutlich unregelmäßig gestaltet, denn die Zellen waren unterschiedlich hoch und deshalb fanden sich ausgeprägte Abweichungen von der normalen hexagonalen Oberflächenform und Größe der Zellen (s. Abb. 20). Einzelne Zellen erschienen sichtbar geschrumpft, wodurch die Randleisten verdickt und vorgebuckelt waren (s. Abb. 21).



Abb. 20: Oberfläche des Ductus Wirsungianus 36 Stunden nach Pankreatikographie mit Urografin: Dichter Mikrovilli-Besatz, unterschiedlich hohe Epithelien mit Abweichungen von der normalen hexagonalen Oberflächenform (Katze Nr. 15, Vergr. 3000fach)



Abb. 21: Ausschnitt aus Abb. 20 mit deutlich geschrumpfter Zelle mit Verdickung und Verbreiterung der Randleisten
(Katze Nr. 15, Vergr. 10000fach)

VIII. Gangepithel des Ductus pancreaticus nach
Pankreatikographie mit Ricinusöl-Conray-
Gemisch
(Katze Nr. 11)

Histologisch fand sich im Parenchym der Bauchspeicheldrüse ein hochgradiges Speichelödem. Die epitheliale Auskleidung des Ductus Wirsungianus bestand aus hochgradig abgeflachten Zellen mit einzelnen herdförmigen Defekten in der Epitheltapete (s. Abb. 22).

Rasterelektronenmikroskopisch war ein hochgradiger Verlust der Mikrovilli nachweisbar, wodurch die Abschlußleisten der hexagonalen Zellen gut erkennbar waren (s. Abb. 23 u. 24). Die immer wieder auffindbaren, im Zentrum der apikalen Cytoplasmamembran gelegenen Vorbuckelungen führten wir nicht auf eine Schwellung der Epithelien, sondern auf eine Vorwölbung des Zellkerns bei endothelartig abgeflachter Epitheltapete zurück (s. Abb. 23 und 24). Vereinzelt fanden sich auch rasterelektronenmikroskopisch feine Defekte in der epithelialen Auskleidung (s. Abb. 25).

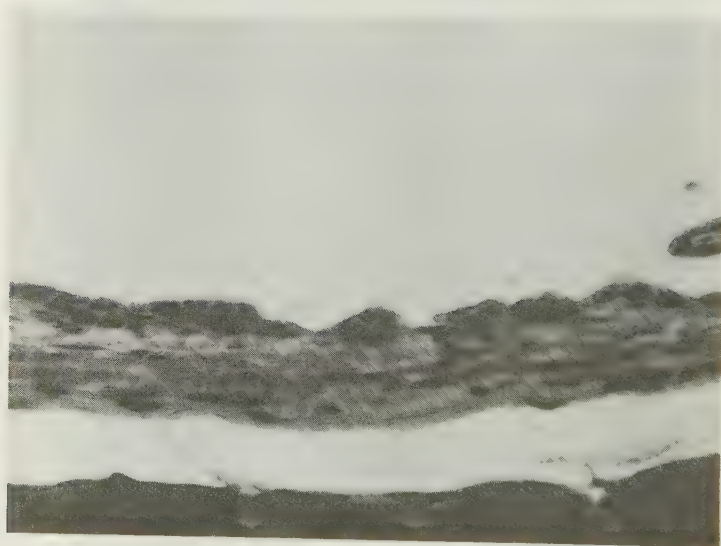


Abb. 22: Ductus Wirsungianus unmittelbar nach Pankreatikographie mit Ricinusöl-Conray-Gemisch:
Starke Abflachung der epithelialen Auskleidung
mit einzelnen Epitheldefekten
(Katze Nr. 11, HE, Vergr. 160fach)



Abb. 231 Ductus Wirsungianus unmittelbar nach Pankreatikographie mit Ricinusöl-Conray-Gemisch: Ausgeprägter Mikrovilli-Verlust und einzelne Kern-Vorbuckelungen im Bereich der stark abgeflachten Zellen
(Katze Nr. 11, Vergr. 3000fach)



Abb. 24: Ausschnitt aus Abb. 23:
Stark abgeflachte Zelle mit Vorbuckelung
des Zellkerns
(Katze Nr. 11, Vergr. 10000fach)



Abb. 25: Ductus Wirsungianus unmittelbar nach Pankreatikographie mit Ricinusöl-Conray-Gemisch:
Einzelzelldefekt in der epithelialen Auskleidung
(Katze Nr. 11, Vergr. 3000fach)

IX. Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Pankreasgangepithelschädigung unmittelbar nach Pankreatikographie

Die zusammenfassende Graduierung der Pankreasepithelschäden zeigt (s. Tab. 2), daß unmittelbar nach der Pankreatikographie die Gangepithelien nur nach Darstellung mit Conray 60 und anschließender beschleunigter "Auswaschung" des Kontrastmittels durch Stimulation der Pankreassekretion mit Sekretin kein Zellschaden auftritt. Lediglich die Mikrovilli sind geringgradig rarefiziert, die Epithelien sind kubisch, was noch im Bereich der Norm liegt. Auch nach der Pankreatikographie mit einem Gemisch aus Conray 60 und Ricinusöl waren keine Zelldefekte und kein apikales Ödem mit Ausstülpung der Cytoplasmamembran nachweisbar. Der Mikrovilli-Verlust war hier etwas stärker ausgeprägt, die Epithelien waren endothelartig abgeflacht.

Mit 60%igem Urografin wurde nur eine Gangdarstellung durchgeführt, Conray 60 wurde in drei Fällen benutzt. Während nach Urografin der Mikrovilli-Verlust und das apikale Ödem nur geringgradig waren und keine Zelldefekte auftraten, war die Reduktion der Mikrovilli nach Conray 60 deutlich ausgeprägter und häufig fand sich ein apikales Ödem und auch einzelne Zelldefekte.

Im Vergleich zu den Kontrolltieren fand sich in allen Fällen eine mittel- bis hochgradige Reduktion des intraduktalen Schleimfilms.

Nach Parenchymographie war histologisch ein ausgeprägtes Speichelödem der Bauchspeicheldrüse nachweisbar.

2. Pankreasgangepithel 24 bzw. 36 Stunden nach Pankreatikographie

24 bzw. 36 Stunden nach der Pankreasgangdarstellung bzw. nach multiplen Kanülierungsversuchen ohne Pankreatikographie (Katze Nr. 3) sind die Epithelschäden des Ductus pancreaticus unterschiedlich ausgeprägt (s. Tab. 3).

36 Stunden nach der Gangdarstellung mit 60%igem Urografin war nur noch ein minimaler Verlust der Mikrovilli und eine geringgradige Abflachung der Epithelien nachweisbar.

Nach 24 Stunden nach der Gangdarstellung mit Conray 60 sind bei 2 Katzen keine Epitheldefekte und kein apikales Ödem mehr vorhanden, bei den anderen drei Versuchstieren fand sich jedoch noch eine mittelgradige Rarefizierung der Mikrovilli und mittel- bis hochgradige kraterförmige Defekte einzelner Gangepithelien. Auch eine Reduktion des intraduktalen Schleims war bei fast allen Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren vorhanden. Obwohl in dieser Versuchsgruppe keine Parenchymographie durchgeführt wurde, war histologisch vielfach noch ein geringgradiges Speichelödem im Parenchym der Bauchspeicheldrüse vorhanden.

Obwohl bei der Katze Nr. 3 trotz häufiger Kanülierungsversuche die Pankreatikographie nicht gelang, fanden sich ausgeprägte Epithelschäden im Ductus Wirsungianus.

Auffällig ist im Vergleich zu den Veränderungen bei den anderen Versuchstieren dieser Gruppe, daß das apikale Zellödem mit Membranausstülpungen - wie bei den Akutversuchen - erheblich ist, Zellnekrosen aber nicht nachweisbar sind.

Art der Schädigung	Katze Nr.	5	8	9	Conray 60 + Sekretin	Urografin	Conray 60 + Ricinusöl
Schleim-Reduktion	++	++	++	++	+++	+++	+++
Mikrovilliverlust	++	++	++	++	+	+	++
Apikales Ödem mit Membranausstülpung	+	+++	++	++	0	+	0
Zelldefekte	0	+	++	++	0	0	0
Epithelabflachung	0	0	+++	+++	++	0	+++
Speichelödem	0	+++	+++	+++	+++	+++	++
Parenchymographie	nein	ja	ja	ja	ja	ja	nein

Tab. 2: Pankreasgangepithelschäden und Grad des Speichelödems unmittelbar nach Pankreatikographie

(0 = keine Schädigung, + = geringgradig, ++ = mittelgradig, +++ = hochgradig)

Art der Schädigung	Katze Nr.	1	2	7	4	6	15	3
Schleim-Reduktion	+	0	0	+++	+++	+++	+++	+++
Mikrovilli-Verlust	0	0	0	++	++	++	+	+++
Apikales Ödem mit Membranausstülpung	0	0	0	0	+	0	0	+++
Zelldefekte	0	0	0	0	++	+++	0	0
Epithelabflachung	+	+	0	0	0	0	+	0
Speichelödem	0	+	0	0	+	+	+	0
Parenchymographie	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Tab. 3: Pankreasgangepithelschäden und Grad des Speichelödems 24 bzw. 36 Stunden
(Katze Nr. 15) nach Pankreatikographie bzw. multiplen Papillen-Kanülierungs-
versuchen (Katze Nr. 3)

D i s k u s s i o n

Lokale Schäden durch Röntgenkontrastmittel wurden bisher hauptsächlich an Gefäßendothelien nachgewiesen (GOTTLOB et al. 1957; MERSEREAU u. ROCKE ROBERTSON 1961; WIEDEMAN 1963; HARRINGTON u. WIEDEMAN 1965). Endothelschäden werden durch die spezifischen chemischen Eigenschaften der Kontrastmittelmoleküle - hoher osmotischer Druck, alkalisches pH und niedrige Viskosität - hervorgerufen (ZINNER u. GOTTLOB 1959; GOTTLOB u. ZINNER 1965; GOTTLOB 1965). Je länger das Kontrastmittel in Kontakt mit den Endothelien steht, desto stärker sind die Läsionen (BROMAN u. OLSSON 1949).

Durch die endoskopische retrograde Pankreatikographie (ERP) kann in Einzelfällen trotz Einhaltung der klinischen Vorsichtsmaßnahmen eine akute Pankreatitis provoziert werden. Die Pathogenese dieser "ERP-Pankreatitis" ist noch weitgehend ungeklärt, denn Isthmus- und Azinusrupturen sind bei schonend durchgeführter Pankreatikographie kaum zu erwarten (WALDRON 1968; KOCH u. PESCH 1973). Eine Aktivierung des Trypsinogens durch das instillierte Kontrastmittel ist zwar möglich (DOUBILET et al. 1955; GALVAN u. KLOTZ 1973), doch bei intakter epithelialer Auskleidung des Pankreasgangbaumes dürfte diese Aktivierung wahrscheinlich ohne Folgen bleiben. Über mögliche Pankreasgeepithelschäden nach ERP ist jedoch bisher nichts bekannt. Deshalb haben wir die Auswirkungen der ERP auf das Epithel des Ductus pancreaticus major im Tierexperiment studiert,

um einen möglichen Faktor im Mosaik der Pathogenese der ERP-Pankreatitis zu finden oder auszuschließen. Für diese Untersuchungen wurde vorwiegend das Kontrastmittel Conray 60 verwendet, das auch in der Klinik zur ERP benutzt wird. In zwei Fällen wurde die Pankreatikographie mit 60%igem Urografin und einmal mit einem Gemisch aus polyäthylenisiertem Ricinusöl und Conray 60, mit dem eine komplikationslose Parenchymographie möglich sein soll (YOSHIMOTO et al. 1976) durchgeführt.

Die chemischen und physikalischen Eigenschaften dieser Kontrastmittel müßten in Analogie zu den Endothelschäden bei der Angiographie auch für Alterationen des Pankreasgangepithels nach Pankreatikographie verantwortlich sein. Bei der Pankreasgangdarstellung kommen jedoch auch noch andere, für die Untersuchungsmethodik spezifische Schädigungsmechanismen in Frage. So wird das Kontrastmittel unter unphysiologischem Druck durch die Papille in den Blindsack des Gangbaums gepreßt. Auf diese Weise kann das Epithel mechanisch durch Volumen- und Druckerhöhung im Pankreasgang alteriert werden, z.B. durch Instillation von zu viel Kontrastmittel unter zu hohem Druck, durch Provokation eines Bauchspeicheldrüsenausflusses in der Papille (Ödem, Blutung) und bei vorbestehendem Abflußhindernis. Außerdem ist die Verweildauer des Kontrastmittels im Pankreasgangsystem sehr viel länger als bei der Arteriographie. Auf der anderen Seite ist die Oberfläche der Epitheltapete mit einem mucopolysaccharidreichen Schleim geschützt. Dieser Schleimfilm ist fest mit den multiplen Mikrovilli auf der Oberfläche der Gangepithelien verankert. Diese Schutzschicht wird aber - wie unsere Akutversuche zeigen - durch die Pankreatikographie weitgehend aufgehoben. Wahrscheinlich be-

wirkt die Ganginnendruckerhöhung eine akute Dilatation des Ductus Wirsungianus mit Abflachung der Epithelien und der Mikrovilli, so daß der Schleimfilm von der Unterlage abgehoben wird, einreißt und vom abfließenden Kontrastmittel aus dem Gangsystem gespült wird. Jetzt kann das Kontrastmittel seine lokale toxische Wirkung auf die Gangepithelien entfalten. Die Dynamik der Gangepithelschädigung beginnt mit einer Rarefizierung der Mikrovilli. Dadurch wird die Zellmembran nach Verlust der mucopolysaccharidreichen Mikrofilamente (Glycocalix) für das Kontrastmittel und auch für den Bauchspeichel angreifbar (NOVIKOFF u. HOLTZMANN 1970). Der hohe osmotische Druck des Kontrastmittels bewirkt eine hydropische Schwellung mit apikalem Zellödem und polypöser Vorwölbung der apikalen Zellmembran. Bei sehr stark ausgeprägtem Zellödem kommt es zu Rupturen, so daß kraterförmige Defekte zurückbleiben. Jetzt besteht die Möglichkeit, daß unspezifische, durch den Zelleinriß freigesetzte lysosomale oder mitochondriale zelleigene Proteasen autolytisch wirksam werden. Denkbar ist auch, daß der möglicherweise aktivierte Bauchspeichel seine autodigestive Potenz entfaltet.

Daß jedoch offensichtlich die lange Verweildauer des Kontrastmittels im Pankreasgang die Hauptrolle bei der Entstehung der Schädigungen spielt, zeigen die Befunde nach Pankreatikographie mit anschließender intravenöser Sekretin-Injektion, wodurch schon nach 1 Minute und 33 Sekunden kein Kontrastmittel im Pankreasgangbaum mehr nachweisbar war. Auch hier war der Schleimfilm zerstört, der Mikrovilli-Verlust war jedoch nur geringgradig, hydropische Zellveränderungen oder gar Einzelzellnekrosen waren jedoch nicht nachweisbar. Durch Sekretin wird

die Hydrochylus-Produktion stimuliert (HERMODSSON 1962, 1963; ICHIKAWA 1965). In einer Doppelblindstudie haben SCHAFFNER et al. (1978) den "Flush-Effekt" von Sekretin bei der ERP nachgewiesen: der Abfluß des Kontrastmittels wurde durch eine Sekretin-Applikation um das Vierfache beschleunigt. Die Annahme dieser Autoren, daß die verkürzte Verweildauer des Kontrastmittels im Pankreasgangbaum Epithelschäden verhindert, läßt sich durch unsere Befunde morphologisch belegen. Die nur an einem Versuchstier gemachte Beobachtung muß natürlich noch in einer zweiten Studie mit vergleichender Messung der Kontrastmittel-Verweildauer überprüft werden. Aufgrund klinischer Erfahrungen mit der intraoperativen Pankreatikographie haben ELMSLIE et al. schon 1968 die Sekretingabe zum schnelleren Auswaschen des Kontrastmittels empfohlen. Ob die Sekretin-Applikation nicht nur bei normalen Bauchspeicheldrüsen, sondern auch bei der chronischen Pankreatitis empfehlenswert ist, muß noch klinisch und im Tierexperiment überprüft werden. Auch die Frage, ob der Zusatz von Ricinusöl ein protektiver Faktor für die Gangepithelien darstellt, wie man aus dem Befund der einen untersuchten Katze ableiten könnte, muß in einer zweiten Studie geklärt werden.

Eine pathogenetische Bedeutung der hydropischen Ausstülpungen der apikalen Cytoplasmamembran für die ERP-Pankreatitis existiert wahrscheinlich nicht, denn in Relation zum Ganglumen dürfte die Vorwölbung sicher kein relevantes Bauchspeichelabflußhindernis sein. Unterstellt man jedoch daß derartige Schäden auch bei der Kontrastmitteldarstellung der Seitenäste auftreten können, so ist durchaus denkbar, daß der Zellhydrops Einmündungsstenosen der Seitenäste hervorrufen kann und so Ursache für ein umschriebenes Speichelödem werden kann.

Dafür spricht, daß bei fast allen Katzen im Langzeitversuch ein geringgradiges Speichelödem nachweisbar war, obwohl keine Parenchymographie vorausgegangen war.

Auch 24 Stunden nach der Pankreatikographie sind noch Spuren von der vorausgegangenen Schädigung nachweisbar. Man sieht eine Inhomogenität der Dichte des Mikrovillirasens, Abweichungen von der normalen hexagonalen Zellform, Epithelabflachungen und -überhöhungen und in einigen Fällen auch Zelldefekte.

Die unterschiedliche Ausprägung der Epithelschäden 24 Stunden nach Pankreatikographie sind wahrscheinlich aber auch durch die Untersuchungsergebnisse bei Katze Nr. 3 erklärbar. Obwohl in diesem Fall trotz multipler Kanülierungsversuche der Papilla duodeni die Pankreatikographie nicht gelang, fanden sich hier multiple polypöse Vorwölbungen der apikalen Zellmembran und ein ausgedehnter Verlust der Mikrovilli. Diese relativ "frischen" Schädigungsformen deuten darauf hin, daß die schädigenden Einflüsse allmählich zugenommen haben und erst längere Zeit nach Versuchsende zur vollen Auswirkung gekommen sind. Wahrscheinlich wurde in diesem Fall durch die multiplen Kanülierungsversuche die Papille so stark traumatisiert, daß ein Abflußhindernis für den Bauchspeichel entstanden ist, das ebenfalls zu blasigen Ausstülpungen der apikalen Zellmembran führt (EDLUND et al. 1962; CARLSON et al. 1977). Auch die bei den anderen Tieren im Langzeitversuch beobachteten Unregelmäßigkeiten in der Epithelhöhe könnten für ein Abflußhindernis des Bauchspeichels sprechen (BECKER 1957, 1968).

Insgesamt zeigen unsere Untersuchungen, daß die zur Zeit verwendeten Röntgenkontrastmittel nicht nur zu akuten

Schäden der Pankreasgangepithelien führen, sondern daß auch irreversible Veränderungen zurückbleiben können. Da durch die mechanische Alteration während der ERP die Aufhebung der Schleimschutzschicht kaum zu verhindern ist, sollte einerseits die Kontaktzeit des Kontrastmittels mit den Gangepithelien durch eine medikamentöse Beschleunigung des Auswaschens aus dem Pankreasgangsystem verringert werden und andererseits sollte das Ziel weiterer Untersuchungen sein, die chemische Zusammensetzung und die Osmolarität der Kontrastmittel so zu verändern, daß Schäden der Pankreasgangepithelien bei der ERP nicht mehr provoziert werden.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Nach Pankreatikographie mit handelsüblichen Röntgenkontrastmitteln, wie sie zur klinischen ERP benutzt werden, wurde unmittelbar und 24 bzw. 36 Stunden nach der Gangdarstellung das Epithel des Ductus pancreaticus major bei 15 Katzen rasterelektronenmikroskopisch und histologisch untersucht.

Unmittelbar nach der Pankreatikographie ist die Schleimschutzschicht der Epithelien weitgehend aufgehoben, die Mikrovilli an der Zelloberfläche sind deutlich rarefiziert und infolge eines Zellödems kommt es zu blasigen Ausstülpungen der apikalen Cytoplasmamembran mit vereinzelter Rupturen.

24 Stunden nach der Pankreasgangdarstellung sind bei einem Teil der Tiere immer noch Epithelschwellungen, Mikrovilli-Rarefizierungen, unterschiedlich hohe Epithelien und Einzelzelldefekte nachweisbar. In der Morphogenese dieser Schäden spielt offensichtlich auch eine Papillentraumatisierung eine Rolle. Denn bei einer Katze fand sich auch ohne Pankreatikographie nach multiplen Kanülierungsversuchen der Papilla duodeni 24 Stunden nach Versuchsende ein ausgeprägter hydropischer Schaden der Pankreasgang-Epitheltapete. Andererseits läßt sich durch eine medikamentöse Beschleunigung der Pankreasgang-Entleerung mit Sekretin die Verweildauer des Kontrastmittels verkürzen und so der Epithelschaden des Pankreasganges weitgehend verhindern.

Literaturverzeichnis

- AMMAN, R.W., P. DEYHLE, E. BUTIKOFER:
Fatal necrotizing pancreatitis after
peroral cholangio pancreatography.
Gastroenterology 64, 320 (1973)
- ANDERSON, T.F.: Technique for the preservation of three
dimensional structure in preparing spe-
cimens for the electronmicroscopy.
Trans. N.Y. Acad. Sci. 13, 130-134 (1951)
- BECKER, V.: Sekretionsstudien am Pankreas. Zwang-
lose Abhandlungen aus dem Gebiet der
normalen und pathologischen Anatomie,
H. 1. Hrsg.: W. BARGMANN und W. DOERR.
Stuttgart: G. Thieme 1957
- BECKER, V.: Dauerdruckerfolge an den Gallengangs-
epithelien.
In: Ikterus. Hrsg.: K. BECK. Stuttgart:
F. Schattauer 1968
- BELOHLAVEK, D., H. KOCH, W. RÖSCH, O. SCHAFFNER,
H.U. MAEDER, F. FLORY, M. CLASSEN,
L. DEMLING:
5 Years Experience in Endoscopicretro-
grade Cholangiopancreaticography (ERCP).
Endoscopy 9, 115-118 (1976)
- BILBAO, M.K.: Komplikationen der ERCP bei 8681 ERCP
(Sammelstatistik).
Med. Trib. 45, 36 (1975)
- BLACKWOOD, W.D., J.A. VENNES, St.E. SILVIS:
Postendoscopy pancreatitis and hyper-
amylasuria.
Gastrointestinal Endoscopy 20, 56-58
(1973)
- BROMAN, T., O. OLSSON: Experimental study of contrast
media for cerebral angiography with
reference to possible injurious effects
on the cerebral blood vessels.
Acta radiol. 31, 321-334 (1949)

- CARLSON, E., C.F. ZUKOSKI, J. CAMPBELL, M. CHVAPIL:
Morphological, biophysical and biochemical consequences of ligation of the common biliary duct in the dog.
Amer. J. Pathol. 86, 301-320 (1977)
- CLASSEN, M., L. DEMLING: Präoperative Pankreasdiagnostik mit der Duodenoskopie.
Chirurg 43, 247 (1972)
- COTTON, F.B.: Cannulation of the papilla of Vater by endoscopy and retrograde cholangiopancreatography (ERCP). Progress report.
GUT 13, 1014 (1972)
- DEMLING, L., M. CLASSEN: Duodenojejunoskopie.
Dtsch. med. Wschr. 95, 1427 (1970)
- DEMLING, L., M. CLASSEN, H. KOCH: Retrograde Darstellung der Gallen- und Pankreasgänge.
Dtsch. Z. Verdau. u. Stoffwechselkr. 34, 109-114 (1974)
- DOUBILET, H., M.H. POPPEL, J.H. MULHOLLAND: Pancreatography, Technics, Principles and Observations.
Radiology 64, 325 (1955)
- EDLUND, G., R. EKHOLOM, T. ZELANDER: The morphological basis of acute pancreatic edema. A light and electron microscopical study on rats.
Acta chr. scand. 123, 389-395 (1962)
- ELMSLIE, R.G., T.T. WHITE, D.F. MAGEE: Pancreatography with particular reference to activation of pancreatic enzymes.
Surg. Gyn. Obst. 117, 405 (1968)
- GALVAN, A., A.P. KLOTZ: Is transduodenal pancreatography ever contraindicated? A case report of provoked pancreatitis and pseudocyst.
Gastrointestinal Endoscopy 20, 28-30 (1973)

- GOTTLOB, R., G. ZINNER, F. GOLDSCHMIDT:
Über die Testmethode zur Feststellung
der lokalen schädlichen Wirkung von
Röntgenkontrastmitteln bei der Angio-
graphie.
Langenbecks Archiv u. Dtsch. Z. Chir.,
Bd. 285, 591-600 (1957)
- GOTTLOB, R., G. ZINNER: Die Bestimmung der endothel-
schädigenden Wirkung injizierbarer
Lösungen. Der Einfluß des osmotischen
Druckes und der pH.
Wien. klin. Wschr. 77, 149-157 (1965)
- GOTTLOB, R.: Über die lokalen Kontrastmittelschäden
bei der Angiographie.
Med. Welt 34, 1893-1897 (1965)
- HARRINGTON, G.J., M.P. WIEDEMAN:
The effect of contrast media on Endo-
thelial Permeability.
Radiology 84, 1108-1112 (1965)
- HERMODSSON, L.H.: Changes in the ultrastructure of the
exocrine pancreas of the cat after
stimulation by secretin and pancreo-
zymin.
Vth internat. Congr. for Electron Micro-
scopy, Philadelphia 1962, - 11
- ICHIKAWA, A.: Fine structural changes in response
to hormonal stimulation of the per-
fused canine pancreas.
J. Cell Biol. 24, 369-385 (1965)
- KOCH, H., H.J. PESCH: Persönliche Mitteilung 1973
- LIQUORY, C., H. GOUROU, A. CHAVY, J.C. COFFIN:
Endoscopic retrograde cholangio-
pancreatography.
Brit. J. Surg. 61, 359 (1974)
- MC CUNE, W.S., P.E. SHORP, H. MOSCOWITZ:
Endoscopic cannulation of the ampulla
of Vater.
Ann. Surg. 167, 752-756 (1968)
- MERSEREAU, W.A., H. ROCKE ROBERTSON:
Observations on venous endothelial in-
jury following the injection of various
radiographic contrast media in the rat.
J. Neurosurg. 18, 289-294 (1961)

- MIEDERER, S.E., O. STADELMANN, A. LÜFFLER, E. WOBSE,
D. KOISCHWITZ:
Die endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP):
Indikation, Technik, Wertigkeit und Risiko.
Leber Magen Darm 4, 187-194 (1974)
- NEBEL, O.T., S.E. SILVIS, G. ROGERS, C. SUGAWA,
P. MANDELSTAM:
Complications associated with endoscopic retrograde cholangio pancreatography.
Gastrointestinal Endoscopy 22, 34 (1975)
- NOVIKOFF, A.B., E. HOLTZMANN:
Cells and organelles.
New York: Holt, Rinehart and Winston
1970
- OGOSHI, K., M. NIWA, Y. HARA, O.T. NEBEL:
Endoscopic pancreatocholangiography
in the evaluations of pancreatic and
biliary disease.
Gastroenterology 64, 210 (1973)
- OI, J.:
Endoscopic pancreatography by fibero-
duodenoscope.
Jap. J. Gastroent. 66, 880-883 (1969)
- OI, J., T. TAHEMOTO, K. NAKAGAMA:
Fiberoendoscopy - early diagnosis
of cancer of the papilla of Vater.
Surgery 67, 561-565 (1970)
- RUDDIN, H., R. AMON, W. EITL, M. CLASSEN, L. DEMLING:
Acute pancreatitis after endoscopic
radiological pancreatography.
Endoscopy 6, 94-98 (1974)
- SCHAFFNER, O., W. RÖSCH, H. KOCH, W. DOMSCHKE,
S. DOMSCHKE, E. WÜNSCH, L. DEMLING:
Flush-Effekt von synthetischem Sekretin bei der ERCP. Eine Doppelblindstudie.
In: Fortschritte der gastroenterologischen Endoskopie, Bd. 9, G. Witzstrock-Verlag, Baden-Baden, Köln,
New York 1978

- STADELMANN, O., A. SOBBE, A. LÖFFLER, S.E. MIEDERER:
Die Bedeutung der retrograden Pankreato-Cholangiographie für die klinische Diagnostik.
Fortschr. Röntgenstr. 118, 377-390 (1973)
- STOLTE, M., L. TROMMSDORFF, O. SCHAFFNER, H. KOCH:
Aussagekraft der Pankreatographie -
geprüft an der pathologisch-anatomischen Untersuchung der Bauchspeicheldrüse.
Fortschr. Gastroenterolog. Endoskopie, Bd. 9, Witzstrock-Verlag, Baden-Baden 1978 (im Druck)
- TAGAKI, K., S. IKEDA, Y. NAKAGAWA, K. KUMAKURA, M. MARUYAMA, N. SOMEYA, T. TAKADA, T. TAKEKOSHI, T. KIN:
Endoscopic cannulation of the ^{III}ampulla of Vater.
Endoscopy 2, 107-115 (1970)
- VONDRASEK, P., G. EBERHARDT, M. CLASSEN:
Endoskopische Halbleitermanometrie im pankreatikobiliären System.
II. Europ. Kongr. für Endoskopie, Konstanz 1975 (im Druck)
- WALDRON, R.L.: Reflux pancreatography. An evaluation of contrast agents for studying the pancreas.
Am. J. Roentgenol. 104, 632 (1968)
- YOSHIMOTO, S., S. DOI, M. ARAO, K. KAWAI:
A new method for the radiological opacifications of the pancreas.
Endoscopy 8, 154-160 (1976)
- ZIMMON, D.S., D.B. FALKENSTEIN, Ch. RICCOBONO, B. AARON:
Complications of endoscopic retrograde Cholangiopancreatography.
Gastroenterology 69, 303 (1975)
- ZINNER, G., R. GOTTLÖB: Die gefäßschädigende Wirkung verschiedener Röntgenkontrastmittel, vergleichende Untersuchungen.
Fortschr. Röntgenstr. 91, 507 (1959)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Manfred Stolte, der mir durch seine überzeugenden Argumente die anfänglichen Bedenken gegenüber einer experimentellen Arbeit nahm, sowie Herrn Prof. Volker Becker, welcher mir durch seine gezielten Denkanstöße den Weg zur konsequenten Ausarbeitung meines Themas wies.

Lebenslauf

Am 20.10.1939 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Günter Wachhausen und seiner Ehefrau Inge, geb. Reuter, in Greifswald geboren.

Nach dem Tod meines Vaters, gefallen 1941, zogen wir über verschiedene Zwischenstationen nach Bad Tölz. Dort verließ ich 1956 die Realschule mit der mittleren Reife und erlernte anschließend bis 1959 das Schreinerhandwerk.

Die nächsten Jahre waren mit der Ausbildung zum Holztechniker bis 1962 und dem Studium der Innenarchitektur an der Werkkunstschule Hildesheim bis 1966 ausgefüllt. Durch die Staatliche Abschlußprüfung zum graduierten Designer erwarb ich gleichzeitig die Allgemeine Hochschulreife. Bis 1971 war ich als Innenarchitekt tätig.

Im Herbst 1971 begann ich meine akademische Ausbildung an der Tierärztlichen Hochschule Hannover. Nach bestandem Vorphysikum wechselte ich 1971 zum Studium der Humanmedizin an die Freie Universität Berlin, an der ich 1974 das Physikum und 1975 das 1. Staatsexamen mit Erfolg ablegte. Anschließend studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, an welcher ich nach Ablegung des 2. und 3. Staatsexamens im Nov. 1979 meine Ausbildung beendete.

Erlangen, den 8.1.1979

